Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Band: 67 (1958-1961)

Heft: 304

Artikel: Recherches sur les radioprotecteurs et les radiosensibilisateurs chimiques

Autor: Neukomm, S. / Trey, M. de

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-275116

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Recherches sur les radioprotecteurs et les radiosensibilisateurs chimiques

III. *Action de l'acétone et de l'uréthane sur la survie des animaux irradiés in toto.*

PAR

S. NEUKOMM et M. DE TREY *

INTRODUCTION.

La première observation expérimentale du pouvoir radiosensibilisateur de l'uréthane semble avoir été faite par LANGENDORFF (1), qui constata en 1936 une diminution plus marquée des réticulocytes circulants chez la souris irradiée préalablement traitée par l'uréthane. Malgré les résultats négatifs de PATERSON et MATTHEWS en 1951 (2), LANGENDORFF et KOCH (3) établissent nettement en 1954 le pouvoir radiosensibilisateur de cette substance (ainsi que de l'*éther*) chez des souris ayant reçu 1 mg/g d'uréthane 30 mn avant l'administration d'une dose globale de 500 r. Ce fait est confirmé pleinement par KUSKIN, WANG et RUGH (4), qui notent que la radiosensibilisation par l'uréthane peut se faire malgré la réfrigération des animaux (souris). Ces données expérimentales sont par ailleurs étendues et confirmées par l'utilisation clinique de l'uréthane, en combinaison avec la roentgenthérapie (5).

Concernant le mécanisme d'action des radiosensibilisateurs, et en particulier de l'uréthane, on doit constater qu'aucun fait précis ne permet d'établir une théorie générale unique. Ceci ressort tout particulièrement de l'excellente revue générale de la question faite par MORITZ en 1959 (6) et des très intéressantes recherches de KOCH (7) sur le pouvoir radiosensibilisateur du 1,2-benzopyrène et du 3,4-benzopyrène d'une part, et de l'hématoporphyrine d'autre part.

D'aucuns ont supposé que le pouvoir radiosensibilisateur de l'uréthane dépend de son *pouvoir cytostatique* (3); l'effet synergique de la substance avec les radiations ionisantes résulterait dans ce cas

* Centre anticancéreux romand (Lausanne). — Ce travail a bénéficié d'une aide du Fonds national suisse de la recherche scientique.

de l'addition des lésions portant sur les mécanismes de la mitose. Il est en effet parfaitement démontré que l'uréthane peut, comme tout poison radiomimétique, agir sur le noyau, provoquer des altérations chromosomiques se traduisant par des effets génétiques (15); cependant, ces lésions restent morphologiquement discrètes (8, 9, 10). Du point de vue biochimique, il semble bien que l'uréthane n'agisse pas *directement* dans le métabolisme des acides nucléiques (15), contrairement à l'opinion de certains auteurs (10, 11). Nos propres recherches sur la teneur en DNA des noyaux de fibroblastes cultivés *in vitro* en présence d'uréthane semblent aboutir à une conclusion identique (12). Dans ce dernier travail, on établit que l'uréthane agit très vraisemblablement au stade de la préprophase ou avant.

A ce propos, il est intéressant de rappeler que les phases mitotiques les plus sensibles aux radiations sont la préprophase et la prophase intermédiaire; on doit admettre par ailleurs avec Fritz-Niggli que l'inhibition de la mitose n'est pas nécessairement conditionnée par une inhibition de la synthèse des acides nucléiques (13). Ainsi, la radiosensibilisation par l'uréthane résulterait de l'action synergique du produit et des radiations approximativement sur la même phase mitotique, sans qu'il y ait action directe sur la synthèse des acides nucléiques.

On a aussi supposé qu'il pouvait exister une corrélation entre le *pouvoir cancérigène* et le pouvoir radiosensibilisateur de certaines molécules. A cet égard, les travaux déjà cités de Koch sur le benzopyrène sont extrêmement importants (7), puisque le 3,4-benzopyrène cancérigène serait radiosensibilisateur, alors que le 1,2-benzopyrène non cancérigène, n'exerce aucune action. De l'avis même de l'auteur, il se pourrait que l'action attribuée au 3,4-benzopyrène soit une action toxique non spécifique, qui s'ajouterait à l'action des radiations. Concernant l'uréthane, Whitehead et Lanier (14) ont montré qu'un dérivé tel que le 1,3-dichloro-2-isopropyl-N-diéthylcarbamate, qui est plus cancérigène que l'uréthane, n'est pas nécessairement plus radiosensibilisateur (6). Tout récemment enfin, Kaye (18) a émis l'hypothèse que la réponse plus grande des jeunes souris à l'action cancérigène de l'uréthane pourrait être due à la rétention prolongée que l'on observe chez elles comparativement à des souris adultes. Dans ces conditions, la *durée de la présence dans l'organisme* de l'uréthane serait un facteur important, déterminant l'incidence tumorale. On ne sait pas, bien entendu, si une telle conclusion serait valable en ce qui concerne le pouvoir radiosensibilisateur. En fait, le peu d'expérimentation systématique entrepris sur cette question jusqu'ici exclut pour l'instant toute conclusion valable.

En somme, en ce qui concerne le pouvoir radiosensibilisateur de l'uréthane, les faits accumulés jusqu'à présent sont assez peu nom-

breux et relativement très dispersés. Il est particulièrement remarquable que les ouvrages les plus récents de radiobiologie (13, 15) ne parlent pratiquement pas de la radiosensibilisation chimique.

Concernant *l'acétone,* cette substance a été choisie pour des essais de radiosensibilisation en raison du fait qu'elle est capable de provoquer une stimulation de la croissance de fibroblastes cultivés *in vitro* entre des limites de concentration étendues (16). Nous avons donc supposé que cette stimulation de croissance pourrait aussi se manifester *in vivo* et qu'en conséquence l'augmentation du nombre des mitoses ainsi provoquées dans certains organes en voie de prolifération (peau, moelle osseuse, intestin) augmenterait aussi le nombre de cellules lésées par une irradiation ultérieure. Par ailleurs, il a été établi que l'acétone irradiéee donne naissance à de petites quantités de peroxyde d'hydrogène (17). Comparativement à l'uréthane, l'acétone agirait également sur la préprophase (12).

Le présent travail a pour but de confirmer le pouvoir radiosensibilisateur de l'uréthane sur notre propre souche d'animaux irradiés *in toto* et d'établir si l'acétone est éventuellement capable d'aggraver les effets de l'irradiation sur les mêmes animaux.

Matériel et méthodes.

Toutes les irradiations ont été faites dans des conditions identiques sur des lots de dix animaux. Le test principal que nous avons choisi pour mesurer l'action des radiations et des radiosensibilisateurs consiste très simplement à déterminer le taux journalier de la mortalité et à établir ensuite une courbe de mortalité.

Pour cela, nous procédons de la façon suivante :

Des lots de 10 souris de souche pure E âgées de 5 à 10 mois ont été constitués. Après avoir fait des essais avec des doses croissantes de rayons X de 350 r, 450 r et 650 r (valeurs qui nous ont été données par M. le Prof. P. Lerch que nous remercions très vivement de sa précieuse collaboration), nous avons choisi cette dernière dose comme dose standard, parce qu'elle provoque très régulièrement la mort de 50 % des animaux en 10 jours.

L'appareil servant aux irradiations est un appareil Siemens du Service de radiothérapie de l'Hôpital cantonal. La durée des irradiations a varié de 13 mn 30 sec à 14 mn 30 sec dans les conditions physiques suivantes : 200 kV 10 mA, un filtre Thorraeus, distance focale 30 cm, champ irradié : 15/15 cm.

Dans toutes nos expériences, les animaux sont placés par groupes de 10 dans une boîte de somoplast que l'on peut fixer à l'appareil de la même façon qu'un localisateur. Les animaux sont maintenus dans le fond de la boîte par un couvercle de somoplast transparent de 1,5 mm d'épaisseur placé à 4 cm du fond. Les parois de la boîte au niveau des souris sont percées de trous de 3 mm de diamètre espacés de 5 mm. Pour en faciliter l'aération, on fait passer

un courant d'air dans le fond de la boîte au moyen d'un ventilateur placé à 30 cm environ de la boîte.

Les animaux morts pendant la nuit sont recueillis le matin, puis toutes les deux heures pendant la journée. On trace la courbe de mortalité sur un graphique portant en ordonnée le % des animaux morts (en probits) et en abscisse les jours. L'intersection de la droite ajustée avec l'ordonnée de 50 % donne le temps de la survie du 50 % des animaux.

Expérimentation.

Dans une première série d'essais (tableau I), 6 lots de 10 souris témoins ont reçu 650 r parallèlement avec les lots d'animaux traités, et toutes sont mortes entre le 5e et le 13e jour, le 50 % de mortalité se plaçant entre le 9e et le 10e jour.

En cours d'expérimentation, nous avons été amenés à vérifier la différence de sensibilité entre des mâles et des femelles. En accord avec de nombreux auteurs, les mâles sont un peu plus sensibles que les femelles du même âge et de la même souche, à la même dose d'irradiation.

Dans une 2e série d'études, nous avons fait des essais sur des animaux ayant reçu 0,25 cm^3 de solution physiologique (NaCl à 9 ‰) par voie intrapéritonéale, de 2 à 15 minutes avant et de 2 à 5 minutes après l'irradiation.

Tableau I.

Série	Nb. lot	Nb. anim.	But de l'expér.
1	10	100	détermination de la dose léthale 50 %
2	6	60	action de NaCl 0,9 ‰ 2-15 mn avant irrad. 2-5 mn après irrad.
3	8	80	action de l'uréthane 2-60 mn avant irrad. 2-5 mn après irrad.
4	9	90	action de l'acétone 2-15 mn avant irrad. 2-30 mn après irrad.

Les injections sont faites par deux opérateurs pour réduire à 1 mn environ la durée totale des injections du lot à irradier. L'intervalle séparant l'injection de l'irradiation est calculé par la différence de temps séparant la fin des injections du début de l'ir-

radiation (ou aussi la fin des irradiations du début des injections).

Dans la 3e et la 4e série d'essais, nous avons étudié l'uréthane et l'acétone ; la dose injectée par voie intrapéritonéale a été conventionnellement fixée au quart de la dose léthale 50 %, à savoir :

Acétone : 20,0 mg dans 0,25 cm³ H_2O par animal.
Uréthane : 12,5 mg dans 0,25 cm³ H_2O par animal.

Dans la 3e série de recherches, l'uréthane a été administré 60 mn, 30 mn, 15 mn, 10 mn, 5 mn, 2 mn avant et 2 mn et 5 mn après l'irradiation.

Dans la 4e série d'études, l'acétone a été administré 2 mn, 5, 10, 15 mn avant et 2, 5, 10, 15, 30 mn après l'irradiation (tableau I).

Résultats.

Nous considérons brièvement les résultats obtenus dans ces diverses séries d'expériences :

Témoins : Après avoir choisi la dose qui provoque la mort du 50 % des animaux en 10 jours, nous avons répété, à l'occasion de chaque expérience, l'irradiation sur des animaux non-traités. Les résultats obtenus sont les suivants (tableau II).

Tableau II.

Souris	Essai	Date	LD 50 %
♀ E 5,5 *	1	23.2.59	9,9
♀ E 7,5	2 a	5.3.59	9,8
♀ E 8,5	2 b	24.3.59	9,9
♀ E 8	3	7.12.59	9,9
♀ E 7	4	18.1.60	10,2
♀ E 10,5	5	29.2.60	9,0

* Age en mois.

Il apparaît nettement que les conditions expérimentales choisies initialement sont parfaitement reproductibles dans le temps pour l'espèce et le sexe considérés.

Dans une expérience de contrôle, nous avons observé que les mâles sont plus sensibles que les femelles : le 50 % de mortalité se situe à 8,2 jours après l'irradiation pour les mâles, et à 10,2 jours pour les femelles; globalement, les mâles meurent entre le 5e et 11e jour, et les femelles entre le 9e et le 15e jour.

Enfin, il ressort encore des résultats obtenus que l'âge des animaux témoins (5,5-10,5 mois) ne joue pas de rôle dans la radiosensibilisation.

Solution NaCl 0,9 ‰ : Les animaux ayant reçu par la voie intrapéritonéale de la solution physiologique à divers moments avant ou après l'irradiation ont donné les résultats suivants (tableau III):

TABLEAU III.

Souris	Age des souris (mois)	Dose (mg)	Intervalle injection-irradiation (mn)	50 % mort. (jours)	50 % mort. témoins corresp. (jours)
♀ E	7,5	0,25	—15	10,0	10,0
♀ E	7,5	0,25	— 7	10,8	
♀ E	7,5	0,25	— 5	10,9	
♀ E	8,5	0,25	— 2	11,2	9,9
♀ E	8,5	0,25	+ 2	10,1	
♀ E	8,5	0,25	+ 5	9,8	

* Signe — : injection avant irradiation.
Signe + : injection après irradiation.

L'effet de l'administration d'une petite quantité de solution physiologique est peu marqué; il va dans le sens d'une très légère protection, qui se traduit par une augmentation du temps nécessaire pour provoquer la mort du 50 % des animaux.

TABLEAU IV.

Souris	Age des souris (mois)	Dose (mg)	Intervalle injection-irradiation (mn)	50 % mort. (jours)	50 % mort. témoins corresp. (jours)
♀ E	5,5	20	—15	10,8	10,0
♀ E	5,5	20	—12	9,6	
♀ E	5,5	20	— 5	10,6	
♀ E	5,5	20	— 2	10,2	
♀ E	5,5	20	+ 2	10,0	
♀ E	5,5	20	+ 5	6,7	
♀ E	8	20	+10	9,6	9,7
♀ E	8	20	+15	10,6	
♀ E	8		+30	11,0	
♀ E	10,5	20	+ 2	10,7	9,7
♀ E	10,5	20	+ 5	9,1	
♀ E	10,5	20	+10	9,7	
♀ E	10,5	20	+15	9,1	
♀ E	10,5	20	+30	9,2	

Si l'on fait la moyenne du nombre de jours qui donnent le 50 % de mortalité de tous les lots d'animaux traités, quel que soit le moment auquel a été pratiquée l'injection, on obtient : 10,47 jours pour les animaux traités par la solution physiologique et 9,95 jours pour les témoins correspondants.

Acétone : Cette substance ne paraît exercer aucune action (tableau IV) ; dans le seul lot particulièrement radiosensible, le 50 % des animaux est mort au bout de 6,7 jours. Si l'on fait la moyenne générale du nombre de jours pour une survie de 50 %, on obtient 9,77 jours pour les animaux traités et 9,80 jours pour les témoins.

Uréthane : Les résultats obtenus sont certainement significatifs d'une action radio-sensibilisatrice de ce produit (tableau V et fig. 2). En moyenne, les animaux traités ont une survie 50 % de 7,5 jours, alors que les témoins correspondants ont une survie de 10,1 jours, soit une différence de 2,6 jours (raccourcissement de 25 % de la durée de survie par rapport aux témoins).

Il est par ailleurs remarquable de constater que l'effet de radio-sensibilisation est toujours le même (raccourcissement égal de la survie), quel que soit le moment de l'administration du produit par rapport au moment de l'irradiation, tout au moins lorsque l'administration est faite dans l'heure qui précède l'irradiation.

TABLEAU V.

Souris	Age des souris (mois)	Dose (mg)	Intervalle injection-irradiation (mn)	50 % mort. (jours)	50 % mort. témoins corresp. (jours)
♀ E	7,5	12,5	—15	8,1	9,9
♀ E	7,5	12,5	—10	8,1	
♀ E	7,5	12,5	— 5	10,4	
♀ E	8,5	12,5	— 2	7,9	9,8
♀ E	8,5	12,5	+ 2	7,8	
♀ E	8,5	12,5	+ 5	5,5	
♀ E	7	12,5	— 2	6,6	10,6
♀ E	7	12,5	—15	6,9	
♀ E	7	12,5	—30	6,8	
♀ E	7	12,5	—60	6,7	

Nous avons cependant noté que 3 animaux sur 10 n'étaient pas sensibilisés lorsque l'injection est faite 1 heure avant l'irradiation. Ces trois animaux sont morts comme s'ils avaient été des animaux témoins.

Discussion.

Les résultats précités appellent peu de commentaires. On constate tout d'abord la bonne reproductibilité de l'action des radiations chez les témoins. Ce fait permet d'affirmer que l'acétone n'est pas un radiosensibilisateur, dans les conditions qui ont été choisies. Cependant, la dose administrée est peut-être trop faible; aussi pourrait-il y avoir intérêt à répéter l'expérience avec des quantités de substance plus grandes. Concernant l'uréthane, son pouvoir radiosensibilisateur est indéniable dans les conditions choisies, ce qui est en bon accord avec les données précitées de la littérature. On constate que l'effet sensibilisateur reste quantitativement le même lorsque l'injection est faite dans un intervalle de temps allant d'environ 60 mn avant à 5 mn après l'irradiation. Lorsque l'on injecte 60 mn avant l'irradiation, on a constaté que 1/3 des animaux ne sont pas sensibilisés et meurent en même temps que les témoins. Ce fait semble indiquer que la sensibilisation par l'uréthane est étroitement liée à une certaine concentration du produit ou de ses métabolites dans l'organisme et que cette concentration n'est plus atteinte une heure après l'injection en raison soit d'une transformation de la substance, soit de son élimination. Il est d'ailleurs bien connu que l'uréthane est rapidement détruit dans l'organisme (10). On peut faire remarquer que tous les auteurs qui ont utilisé l'uréthane expérimentalement l'ont administré en général 30 mn avant l'irradiation, c'est-à-dire à un moment favorable. Afin d'établir plus nettement la constatation d'une durée d'action limitée, il est nécessaire de procéder à d'autres expériences comportant soit une administration du produit plus de 60 mn avant l'irradiation, soit l'administration de doses plus ou moins grandes 60 mn avant l'irradiation.

Conclusions.

1° L'uréthane agit comme un radiosensibilisateur chez des souris normales irradiées *in toto,* lorsqu'il est administré dans un intervalle de temps de 60 mn avant à 5 mn après l'irradiation.

2° La durée de la radiosensibilisation par l'uréthane aux doses administrées paraît être de une heure environ.

3° L'acétone, dans les conditions choisies, n'est pas un radiosensibilisateur.

Conclusions.

1° Urethane behaves like a radiosensitizing agent in normal mice irradiated in toto when it is administered within an interval of 60 mn before to 5 mn after the irradiation.

2° The duration of radiosensitization by urethane at the administered doses seems to be of about 1 hour.

3° Acetone, in the chosen conditions, is no radiosensitizing agent

Schlussfolgerungen.

1° Urethan wirkt als ein Radiosensibilisationsagent in normalen Mäusen, die in toto bestrahlt geworden sind, wenn es in einer Zwischenzeit von 60 Minuten bevor zu 5 Minuten nach Bestrahlung eingegeben ist.

2° Die Radiosensibilisationsdauer durch Urethan in eingegebenen Dosis ist ungefähr eine Stunde.

3° Azeton, in den gegebenen Bedingungen, ist kein Agent der Radiosensibilisation.

Bibliographie.

1. Langendorff H. — *Strahlentherapie 55,* 307 (1936).
2. Paterson E. et Matthews J. — *Nature* (London) *168,* 1126 (1951).
3. Langendorff H. et Koch R. — *Strahlentherapie 94,* 411 (1954).
4. Kuskin S. M., Wang S. C. et Rugh R. — *Amer. J. Physiol. 196,* 1211 (1959).
5. Lings H. — *Strahlentherapie 81,* 379 (1950).
6. Moritz R. — *Strahlentherapie 110,* 287 (1959).
7. Koch R. — *Strahlentherapie 106,* 273 (1958).
8. Bücher O. — *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 7,* 37-54 (1949).
9. Dustin P. Jr. — *J. Radiol. Electrol. 32,* 337 (1951).
10. Gellhorn A. — Chemotherapy *in* The Physiopathology of Cancer, ed. by F. Homburger and W. M. Fishman, Hoeber-Harper, New York, 1953, p. 872.
11. Skipper H. E. — *Cancer 2,* 475 (1949).
12. Wavre D. et Neukomm S. — *Oncologia 13,* 320 (1960).
13. Fritz-Niggli H. — Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.
14. Whitehead R. W. et Lanier R. R. — *Cancer Res. 14,* 418 (1954).
15. Bacq Z. M. et Alexander P. — Principes de radiobiologie, Masson, Paris, 1955.
16. Neukomm S., Boissonnaz A. et Richard M. — *Acta anatomica 31,* 289 (1957).
17. Fricke H., Hart E. J. et Smith M. P. — *J. Chem. Phys. 6,* 229 (1938), cité par (13).
18. Kaye A. M. — *Cancer Res. 20,* 237 (1960).

Manuscrit reçu le 30 mars 1961.